

Prácticas experimentales de síntesis de fármacos y sus precursores empleando métodos sostenibles

Autor: María Cayuela Calvo (05288856-Y)
Universidad Complutense de Madrid

Tutor: Pilar López-Alvarado Gutiérrez
Dpto: Química Orgánica Y Farmacéutica

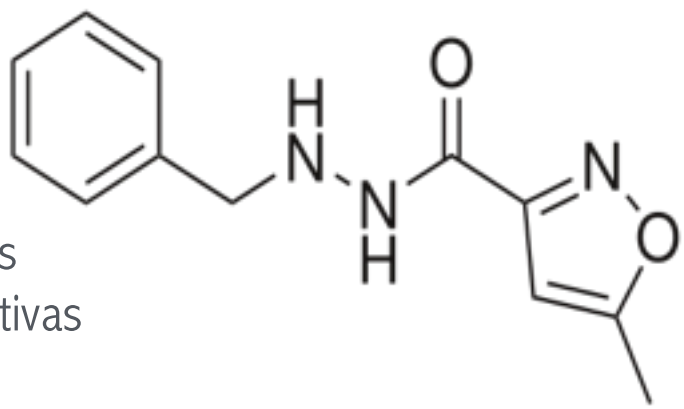


INTRODUCCIÓN

La **isocarboxazida** es un antidepresivo y ansiolítico, inhibidor irreversible y no selectivo de la MAO (enzima monoaminooxidasa). La MAO es un enzima que se encuentra ampliamente distribuido por todo el organismo, lo que conlleva un alto número de **efectos secundarios**. Las monoaminooxidasas son flavoenzimas que catalizan reacciones de desaminación oxidativa. Utilizan como cofactor las flavinas que son las formas activas de la riboflavina o vitamina B₂ e intervienen en los procesos redox.

En el SNC, las MAO intervienen en la **degradación metabólica de neurotransmisores**: noradrenalina, adrenalina, dopamina (catecolaminas) y serotonina. Las MAO periféricas (**hígado y tracto gastrointestinal**) además de metabolizar las aminas biógenas, también degradan aminas ingeridas en la dieta u originadas en el metabolismo como triptamina y tiamina (ambas presentes en muchos alimentos y también originadas en el intestino por descarboxilación del triptófano y tirosina, respectivamente), de los que derivan sus principales efectos secundarios, uno de lo más conocidos es el que se denomina “**efecto queso**” (crisis hipertensivas por consumo de alimentos ricos en tiamina: queso, cerveza, vino, etc.).

La **isocarboxazida** es una sustancia cristalina incolora con muy poco sabor que contiene en su estructura un anillo de isoxazol. En cuanto a su síntesis, se parte de la benzilhidrazina y el éster 5-metilisoxazol-3-carboxilato de metilo, obteniéndose N'-bencil-5-metilisoxazol-3-carbohidrazida.



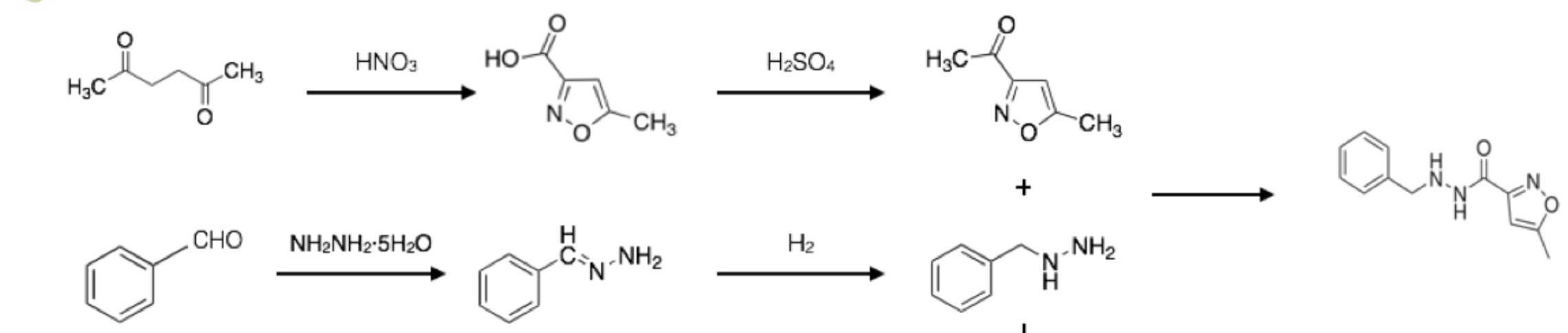
OBJETIVOS

- Estudiar la **síntesis de isocarboxazida** a partir de distintas síntesis y patentes de páginas de publicaciones científicas
- Intentar adecuar esa síntesis a **métodos sostenibles** que eviten en la medida de lo posible la contaminación o el uso de gran cantidad de reactivos.
- Estudiar la **incorporación** de esta síntesis a un **periodo de prácticas** de la asignatura “Métodos Experimentales en Síntesis y Caracterización de Fármacos” impartida por el Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la UCM.



METODOLOGÍA

Vamos a realizar una síntesis convergente. Primero prepararemos el éster de isoxazol y por otro lado bencilhidrazina. Al ponerlos en contacto obtendremos nuestro fármaco isocarboxazida (N'-bencil-5-metilisoxazol-3-carbohidrazida)



1. Reacción de formación del ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico

8 ml H₂O
4,75 ml HNO₃

Reflujo (>100°C)

2,5 ml de 2,5-hexanodiona

2 horas

Pasar a un baño de hielo

7 - 8 ml H₂O

Filtramos el producto

⚠ Añadir poco a poco para que no se proyecte

⌚ Debe alcanzar 150°C para obtener rendimiento del 30%

Partimos de una hexanodiona y obtenemos un ciclo de 5 carbonos, debido a que el intermedio es una metilcetona

2. Reacción de formación del 5-metilisoxazol-3-carboxilato de metilo

1 g ácido
4 ml MeOH
0,2 ml H₂SO₄

45 °C

2 horas

Enfriamos la reacción a 30°C

1,5 ml H₂O

Neutralizamos con NH₄OH

Pasar a un baño de hielo

Filtramos el producto

3. Obtención de bencilhidrazona. Hidrato de hidrazina NH₂NH₂·5H₂O

a) Formación de bencilhidrazona

1 ml NH₂NH₂·5H₂O
1,2 ml CH₃CH(OH)CH₃

Baño de hielo (0°C)

2 ml C₆H₅CHO
2 ml CH₃CH(OH)CH₃

En ampolla de adición

Baño de agua (60°C)

1,5 horas

Eliminar el agua del hidrato de hidrazina

Rotavapor

Dietiléter Sulfato de Magnesio

Filtramos el producto

⚠ Prohibido lavar con acetona, obtenemos un nuevo producto que no sirve para continuar la síntesis

⚠ Producto funde a 30°C si el baño está a más temperatura obtenemos un aceite

⌚ 1H-RMN de hidrazona
13C-RMN de hidrazona

b) Reducción a bencilhidrazina ⚠ Reacción ligeramente peligrosa

1 g bencilhidrazona
100 mg C-Pd 10%
5-10 ml CH₃CH(OH)CH₃

Cerrar con septum y pinchar un globo

Vaciar el aire con bomba de vacío

Añadimos hidrógeno

Baño de agua (50°C)

2 horas

Vaciar el hidrógeno con bomba de vacío

Filtramos el producto con celite y evaporamos

⌚ Hasta que salgan burbujas

Proceso llevado a cabo de forma limpia. Esta hidrogenación no precisa grandes gastos de solventes durante su aislamiento, ya que uno de los reactivos en un gas (hidrógeno) y el catalizador es un metal soportado que se elimina por filtración. Este es uno de los principios en los que se basa la Química Sostenible, en evitar la producción de residuos.

4. Reacción final de obtención de isocarboxiazida

Matraz con bencilhidrazina disuelto en alcohol isopropílico

1g de 5-metilisoxazol-3-carboxilato de metilo

Calentar (60°C)

3 días

Filtramos el producto

⌚ RMN del producto final



DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

	Reacción 1	Reacción 2	Reacción 3A	Reacción 3B	Reacción 4	Total
Tiempo de elaboración	15 minutos	20 minutos	15 minutos	30 minutos	15 minutos	1 hora 35 minutos
Tiempos de espera	2 horas	2 horas	1 hora 30 minutos	2 horas 30 minutos	72 horas	81 horas
Extras	15 minutos	15 minutos	45 minutos	15 minutos		1 hora 30 minutos
Total	2 horas 30 minutos	2 horas 35 minutos	2 horas 30 minutos	3 horas 15 minutos	72 horas 15 minutos	83 horas 50 minutos



Tiempo de elaboración: Tiempo en el que se están realizando tareas como filtraciones, evaporaciones, mezclas, ...
Tiempos de espera: Tiempos en los que se están llevando a cabo las reacciones y no se pueden manipular
Tiempos extras: Aquellos tiempos en los que se prepara el material de trabajo para la elaboración

La tercera reacción de síntesis de la bencilhidrazona tiene como punto crítico la adición en frío del benzaldehído al hidrato de hidrazina. Si añadimos el benzaldehído a temperatura ambiente o en caliente podemos generar una alta cantidad de compuestos secundarios como la dibencilhidrazona que posteriormente son difíciles de romper y obtener nuestro compuesto.

En la reducción de la hidrazona como hemos comentado en el procedimiento, se debe tener especial cuidado con el catalizador C-Pd ya que es inflamable a temperatura ambiente. Por ello, debemos tener cuidado que durante la reacción no esté en contacto con el oxígeno del ambiente.



CONCLUSIONES



Las síntesis que publican en las patentes son una pequeña guía para saber como comenzar a hacerla pero se deben mejorar las condiciones de reacción que se describen en ellas durante la puesta a punto de cada uno de los pasos.

- No vienen detalladas las temperaturas o tiempos de reacción necesarios para la obtención de los productos.
- Necesitan adaptación a un laboratorio de investigación o prácticas.

Hemos empleado **métodos sostenibles** en la elaboración de la práctica, aunque aún podríamos mejorar estos métodos para que todos los disolventes utilizados fueran el mismo y poder volverlo a usar en el resto de reacciones.

- El empleo de alcohol isopropílico, nos ha permitido no desechar este producto de una reacción a otra. A pesar de ser un disolvente complejo de destilar (T_a ebullición = 82,5°C), al no necesitar eliminarlo de una reacción a otra no supone un gasto de tiempo ni de energía .
- Necesitamos un depósito especial para C-Pd y además puede conllevar un pequeño peligro porque este tipo de residuos puede inflarse en contacto con ciertos disolventes y el oxígeno



En principio, podríamos esperar que esta síntesis se pudiera realizar en ese periodo de tiempo, al tratarse de una síntesis convergente que permite realizar dos reacciones diarias. Pero:

- Necesita un periodo de tiempo superior al de una sesión de prácticas
- Es peligroso dejar los montajes funcionando toda la noche.
- Debemos añadir tiempos extras que se generan en las colas para añadir los productos en el laboratorio



Si añadimos estos tiempos a la elaboración de la **práctica sería difícil adaptarla al tiempo disponible en el programa** (necesitaría añadir aproximadamente entre media y una hora extra para la elaboración de la práctica cada día).

Concluimos que la síntesis de este fármaco no se puede incluir en el programa de prácticas de esta asignatura.



BIBLIOGRAFÍA

- MARPLAN, VALIDUS PHARMACEUTICALS (2012). Prospecto. <<http://marplan.com/wp-content/uploads/sites/6/2014/06/marplan-prescribing-info.pdf>> [Consulta: 4 - Abril - 2015]
- AVENDAÑO, C. (1993) Libro de Introducción a la Química Farmacéutica. McGraw Hill Editorial
- US 6,518,254 B1 (2003), U.S. patent Ribonucleoside-Tribose
- Thiel, O y Achmatowicz, M. (2013). Palladium-Catalyzed Triazolopyridine Synthesis: Synthesis of 7-Chloro-3-(2-Chlorophenyl)-1,2,4-Triazol[4,3-a]Pyridine
- Asis, S. , Bruno, A. , Martínez, A. , Sevilla, M. , Gaozza, C. , Romano, A. , Coussio, I. y Giccia, G. "Diarysemicarbazones: synthesis antineoplastic activity and topoisomerase I inhibition assay" en Il Farmaco 54 (1999) 517-523
- Street, J. et al. "Synthesis and Biological Evaluation of 3-Heterocycl-7,8,9,10-tetrahydro-(7,10-ethano)-1,2,4-triazol[3,4-a]phthalazines and Analogues as Subtypes-Selective Inverse Agonists for the GABA_Aα5 Benzodiazepine Binding Site" en Journal of Medicine Chemistry (2004), Vol. 47, No. 14. 3642-3657.

